

明 細 書 (JP2005-023325) Rec'd PCT/PTO 27 FEB 2006

微細骨粉を含浸させた生体適合性材料からなる構造体及びその製造方法

発明の分野

- 本発明は、人工骨及び人工歯根用途に適する多孔質構造体又は表面粗造構造体及びその製造方法に関し、特に微細骨粉を含浸させた生体適合性材料からなる多孔質構造体又は表面粗造構造体及びそれらの製造方法に関する。

従来技術

- 生体における高度の外傷や骨腫瘍等による骨摘出に伴う広範囲の骨欠損部に對しては骨移植が行われるが、骨を再生させるためには自家骨を用いるのが最も良いと考えられる。しかし、採骨量に限界があるばかりでなく、採骨量が多くなるほど採骨部に対する侵襲が大きくなる。

- 多量の採骨を伴う自家骨に代わるものとして、生体適合性材料からなる人工骨が使用されているが、この人工骨には骨誘導能がないので、その使用には限界がある。

また歯が喪失した後の治療法の1つとして人工歯根が使用されているが、顎骨の吸収や萎縮が進行している場合には人工歯根の使用は不可能であり、従来の可撤性義歯を装用せざるを得ない。

- 骨再生を目的として現在、骨誘導因子となりうる様々な細胞増殖因子の局所への適用、さらに骨髓の間葉系幹細胞を様々な因子を用い培養増殖して骨芽細胞に分化させた後、局所に移植する方法等が検討されている。

- 細胞増殖因子を局所へ適用する研究は、Urist が 1960 年代に脱灰骨を筋肉内に移植して骨形成が生ずることを認め、骨の基質内に異所性の新規骨誘導活性を示す蛋白質が含まれていることを見出したことに端を発する。以後、骨内に含まれる骨形成に関与する様々な増殖・分化因子の精製、部分アミノ酸配列の決定、そして遺伝子クローニング等へ発展してきた。特に骨形成に関与すると考えられる一群の増殖因子 (BMPs) が明らかにされるとともに、代表的な組み換え BMP-2 (rhBMP-2) が製品化され、入手できるようになった。ラット筋肉内に 5 mm × 5 mm × 5 mm 程度の骨を作るのには、数十マイクログラムの

rhBMP-2が必要とされるが、現時点では非常に高価である。またマウスやラットでは良好な骨形成が異所性に得られるものの大型の動物、特に霊長類のサルでは、良好な結果が得られず、ヒトにおける効果も疑問視されている（例えば、野田正樹、二藤彰、辻邦和、“骨の再生とBMP”、炎症・再生、21(4), 425, 2001参照）。このため、BMPを含浸させた徐放性材料の開発（例えば、田畑泰彦、“細胞増殖因子による骨修復”、第23回日本バイオマテリアル学会予稿集、48, 2001参照）や、BMP以外の増殖因子の検討も行われているが（例えば、田中浩他、“bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor)による骨髄間質細胞の分化・増殖に対する効果”、日整会誌、72(8), S1498, 1998, 及び岡崎賢他、“実験的関節症での骨棘形成における Insulin-like Growth Factor 1の発現”、日整会誌、72(8), S1484, 1998を参照）、いずれも臨床的有効性は明らかにされていない。

骨芽細胞に分化させた後、局所に移植する方法とは、まず骨髄液を採取しその中の幹細胞を培養系で増殖させるとともに骨芽細胞に分化させ、その細胞を移植するか（例えば、梅澤明広、“骨髄間質細胞を用いた臓器再生と細胞移植”、炎症・再生、21(4), 437, 2001参照）、細胞を人工骨に含浸又は混和し、生体の局所に移植しようとする組織工学的手法を用いるものである（例えば、大串始他、“骨髄幹細胞を用いた骨再生”、炎症・再生、21(4), 434, 2001参照）。

しかしながら、幹細胞から骨芽細胞への増殖・分化には限界があり、骨髄液からいかに大量の幹細胞を確保するかがネックとなる。現段階では形成可能な骨の量が少なく、臨床応用は限定的な範囲でやっと始まった段階である。またこの方法では培養下の幹細胞に対し、各種の増殖因子やステロイドホルモンが加えられており、培養系で分化した骨芽細胞が生体内のものと同一なものか否かに疑問がある。最近では、成体幹細胞が既存の組織中の細胞と融合して遺伝的にごちゃ混ぜの細胞ができるリスクのあることが報告され、成体幹細胞の臨床応用に疑問が投げられた（例えば、Terada, N., et. al, “Bone marrow cells adopt phenotype of other cells by spontaneous cell fusion,” *Nature* 416, 542-545 (2002)、Ying, Q-L., et. al, “Changing potency by spontaneous fusion,” *Nature* 416, 545-548 (2002)参照）。さらに培養液として動物（ウシ）の血清が使われる場合には、未知の感染の危険性がある。

また骨内に埋入される人工骨頭等の人工骨や人工歯根では、それらが埋入後早期に周囲の骨と一体化して強固な植率の得られることが望まれる。人工骨や人工歯根の表面を粗くしたり多孔性にしたりする試みがなされている（例えば、Hall, J., et. al, "Properties of a new porous oxide surface on titanium implants," Applied Osseointegration Research, 1 (1), 5-8 (2000)、Wieland, M., et. al, "Wavelength-dependent roughness: a quantitative approach to characterizing the topography of rough titanium surfaces" Int J Oral Maxillofac Implants, 16 (2), 163-181 (2001)参照）。この試みは人工骨や人工歯根埋入後におけるそれら周囲の骨形成活性が高い場合に有効である。しかし、
5 周囲の骨の活性が低い場合には、これらの方法の効果に疑問がある（例えば、Ogiso, M., et. al, "The delay method: a new surgical technique for enhancing the bone-binding capability of HAP implants to bone surrounding implant cavity preparations," J. Biomed. Mater. Res., 18, 805-812 (1994)参照）。
10

上述のように、大きな骨欠損部に対する修復医療技術は未だ確立されていない。また顎骨の吸収や萎縮が進行している症例に人工歯根を適用する場合にも多量の採骨を必要としない骨再生の技術が求められている。さらに骨内に埋入される人工骨頭等の人工骨や人工歯根の適用に際しては、埋入後速やかに周囲の骨と強固に一体化する人工骨や人工歯根が求められている。
15

20 発明の目的

従って、本発明の目的は、臨床応用可能な自発的骨形成を誘導する人工骨及び人工歯根に適する生体適合性材料からなる骨粉含浸多孔質構造体又は骨粉含浸表面粗造構造体、及びそれらの製造方法を提供することである。

25 発明の開示

本発明の骨粉含浸多孔質構造体は、生体適合性材料からなる多孔質母材に微細骨粉を含浸させたことを特徴とする。本発明の骨粉含浸多孔質構造体には下記の態様がある。

第一の骨粉含浸多孔質構造体は、平均孔径 $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ の微細な連通孔を全体に有し、微細な連通孔は多孔質構造体の外面に $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ の面積当たり
30

1 つ以上の密度で開口していることを特徴とする。

第二の骨粉含浸多孔質構造体は、平均孔径 $100\sim 1000\mu\text{m}$ のマクロな連通孔を全体に有し、マクロな連通孔は多孔質構造体の外面に $1000\mu\text{m}\times 1000\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口するとともに、マクロな連通孔に開口する平均孔径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な連通孔をマクロな連通孔内壁の $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有することを特徴とする。

第三の骨粉含浸多孔質構造体は、平均孔径 $100\sim 1000\mu\text{m}$ のマクロな連通孔を全体に有し、マクロな連通孔は多孔質構造体の外面に $1000\mu\text{m}\times 1000\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口するとともに、マクロな連通孔に開口する平均孔径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な陥凹部をマクロな連通孔内壁の $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有することを特徴とする。

本発明の骨粉含浸多孔質構造体は、構造体全体が多孔質であるか、構造体の表面層のみ多孔質である。

本発明の骨粉含浸表面粗造構造体は、生体適合性材料からなる構造体母材の粗面に微細骨粉を含浸させたことを特徴とする。

本発明の好ましい態様による骨粉含浸表面粗造構造体では、表面粗造構造体は、その外面全体にわたって開口する平均径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な陥凹部を $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有する。

本発明の骨粉含浸多孔質構造体（又は表面粗造構造体）を製造する方法は、微細骨粉を作製する工程と、多孔質構造体（又は表面粗造構造体）に微細骨粉を含浸させる工程とを含むことを特徴とする。微細骨粉を浮遊液の状態で多孔質構造体（又は表面粗造構造体の粗面）に含浸させるのが好ましい。

本発明の好ましい態様による人工骨は、構造体全体が多孔質である骨粉含浸多孔質構造体からなる。本発明の好ましい別の態様による人工骨及び人工歯根は、構造体の表面層のみ多孔質である骨粉含浸多孔質構造体からなる。本発明の好ましいさらに別の態様による人工骨及び人工歯根は、骨粉含浸表面粗造構造体からなる。

上記多孔質構造体及び表面粗造構造体を構成する生体適合性材料はセラミックス、金属及び高分子材料からなる群から選択された少なくとも 1 種であるのが好ましい。セラミックスはリン酸カルシウム系セラミックスであるのが好ましい。

- 5 上記多孔質構造体及び表面粗造構造体に含浸させる微細骨粉は、生の骨を粉碎して得たものであるか、脱灰骨粉であるのが好ましい。微細骨粉の平均径は 50 μ m 以下であるのが好ましい。

図面の簡単な説明

- 10 図 1 は、実施例 1 において移植から 4 週経過時点で、骨粉含浸多孔質構造体のマクロな連通孔の表面に沿って骨が形成されている様子を示す顕微鏡写真（倍率：200 倍）である。

図 2 は、実施例 1 において移植から 8 週間経過時点で、骨粉含浸多孔質構造体全体に骨が形成されている様子を示す顕微鏡写真（倍率：16 倍）である。

- 15 図 3 は、実施例 2 に用いた表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根の表面性状を示す電子顕微鏡写真（倍率：430 倍）である。

図 4 は、実施例 2 に用いた表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根の表面のハイドロキシアパタイト一次粒子間に形成された陥凹部を示す電子顕微鏡写真（倍率：6200 倍）である。

- 20 図 5 は、実施例 2 において埋入から 4 週経過時点で、骨粉含浸表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根の全面に骨が形成されている様子を示す顕微鏡写真（倍率：40 倍）である。

- 図 6 は、実施例 2 において埋入から 4 週経過時点で、骨粉含浸表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根の表面に形成された骨が人工歯根の微細な凹凸に直接結合している様子を示す顕微鏡写真（倍率：200 倍）である。
- 25

図 7 は、実施例 3 において埋入から 4 週経過時点で、骨粉含浸表面多孔質チタン人工歯根に広範囲に骨が形成されている様子を示す顕微鏡写真（倍率：53 倍）である。

図 8 は、実施例 3 において埋入から 4 週経過時点で、骨粉含浸表面多孔質チ

タン人工歯根の TiO_2 表面多孔質層とその上に形成された骨との間に未石灰化層がないことを示す顕微鏡写真（倍率：200 倍）である。

発明を実施する最良の態様

- 5 健康な動物の骨ではリモデリングが繰り返されており、通常骨の吸収と再生のカップリングが成立している。しかし、骨の吸収と再生は常にバランスが取れているわけではない。

- 骨折に際して外傷部での骨吸収は僅かであるのに対し、形成される骨の量は多い。骨に穴を開けると骨切削面での骨吸収は僅かであるのに骨形成は穴を満たす程に起こる。また海綿骨域の黄色骨髄を洗浄除去するとその骨髓域に大量の骨が形成されるのに対し、骨形成中心となる元来の骨表面での骨吸収は少ない。これらのことは、吸収を受けた量以上の骨を再生させる能力、つまり過剰な自己再生能力を骨自身が本来的に有していることを示す。
- 10

- 骨基質内には骨形成に関係する様々な増殖因子が含まれている。BMP は骨形成プロセスの上流にあると考えられる増殖因子であるが、BMP 単独の投与により骨形成を生じさせることは、上述のようにヒトでは困難である。前述のような吸収以上の骨再生は、骨吸収に伴って BMP を含む様々な骨増殖因子が骨から遊離・活性化され、それらが外傷部で増殖した間葉系幹細胞に複合的にかつ効率良く作用し、骨再生が可能な環境を骨吸収部の周囲に作り出すことに始まると考えられる。またこのような環境域での骨形成は、骨吸収を受けた骨面及びその周囲の骨面に沿って骨芽細胞が分化・出現することで始まり、骨から離れた部位で骨芽細胞がいきなり出現することは通常ない。
- 15
- 20

- 骨芽細胞に分化し得る間葉系幹細胞は骨組織内にのみ存在するわけではない。骨の発生学的起源である間葉組織に由来する脂肪組織を含む結合組織、及び筋肉等の軟組織にも、骨芽細胞を含むさまざまな細胞に分化し得る未分化間葉細胞又は間葉系幹細胞が残っている。
- 25

健康な骨のリモデリングに際して骨の吸収と再生はバランスが取れており、必要以上の骨が再生されず、脂肪組織や筋肉内で通常骨が形成されないのは、骨形成因子の欠如又は骨形成阻止因子の作用によると考えられる。

以上のことは、骨組織内のみならず脂肪組織、線維性結合組織及び筋肉組織内においても、骨形成阻止因子を排除できる人為的なスペースを確保し、そのスペース内で骨形成因子を有する骨をうまく使えば、大量の骨形成が可能になることを示唆している。骨形成の際には、スペース内で骨から遊離する一連の骨増殖因子が豊富になり、しかも骨の一部が残在する条件が満たされなければならない。

従って、本発明は、骨の再生能力を最大限発揮させ得る環境を設定することにより、僅かな骨から大量の骨を再生させることができる生体適合性材料からなる骨粉含浸構造体（多孔質構造体又は表面粗造構造体）を提供する。具体的には、骨を増殖させるための上記骨粉含浸構造体として、(a) 表面に開口する微細な連通孔内に少量の微細骨粉を含浸させた生体適合性材料からなる多孔質構造体、(b) 表面に開口するマクロな連通孔及びマクロな連通孔に開口する微細な連通孔内に少量の微細骨粉を含浸させた生体適合性材料からなる多孔質構造体、(c) 表面に開口するマクロな連通孔及びマクロな連通孔に開口する微細な陥凹部内に少量の微細骨粉を含浸させた生体適合性材料からなる多孔質構造体、(d) 表面に開口する微細な陥凹部内に少量の微細骨粉を含浸させた生体適合性材料からなる表面粗造構造体がある。これらの骨粉含浸構造体は、人体の軟組織又は骨内に移植するか、骨に接触するように移植する。

本発明では、移植後早期に、マクロな連通孔内で破骨細胞やマクロファージによって骨粉を効率良く吸収させ、骨形成に必須な骨増殖因子が豊富な環境を多孔質構造体内に作り出すとともに、微細な連通孔内又は陥凹部に含浸させた骨粉については破骨細胞やマクロファージの攻撃を避けさせ、マクロな連通孔内で増殖した間葉系幹細胞に対して骨芽細胞への分化を誘導させる。つまり微細な連通孔又は陥凹部を有する生体適合性材料とそれらの連通孔又は陥凹部に入り込んだ微細な骨粉の複合体を骨芽細胞分化のための足場（スカффールド）とする。またこれらの現象を多孔質構造体内で生じさせることで、多孔質構造体の外部組織にいと考えられる骨形成阻止因子の影響を排除し、多孔質構造体内での多量の骨形成を可能にする。

また骨内に埋入される人工骨頭等の人工骨や人工歯根ではそれらが埋入後早

期に周囲の骨と癒合することが望まれる。これを達成する最も有効な手段は、周囲の骨組織や骨切削面から始まる骨形成が人工骨や人工歯根に達して両者が結合するのを待つのではなく、人工骨や人工歯根に自発的な骨形成能を持たせることである。自発的な骨形成能を持たない人工骨や人工歯根が骨形成活性が低い骨に埋入された場合、埋入後に元来の骨からの骨形成が人工骨や人工歯根に達する前に人工骨や人工歯根の周囲に繊維性結合組織が形成されてしまい、その後の骨結合は困難になる (Ogiso, M., et. al, "The delay method: a new surgical technique for enhancing the bone-binding capability of HAP implants to bone surrounding implant cavity preparations," J. Biomed. Mater. Res., 18, 805-812 (1994)参照)。

しかし、人工骨や人工歯根の表面を多孔性や粗造にし、その微細な連通孔内や陥凹部に微細骨粉を含浸させ、骨芽細胞が分化・出現する足場をあらかじめ設定しておくことにより、人工骨や人工歯根に自発的な骨形成能を持たせることができ、その結果繊維性結合組織による被包化を防ぐことができる。人工骨や人工歯根の内部にも太い骨を形成させる場合、それらの表面に開口するマクロな連通孔及びマクロな連通孔に開口する微細な連通孔又は陥凹部を有する多孔質構造の厚い層を設け、その多孔質層内に微細骨粉を含浸させる。

骨形成を誘導するものは骨だけではない。骨と発生学的に近く、組織構造的にも類似した歯の大部分を占める象牙質やセメント質も骨形成材として有効である。実際、脱灰歯根が骨誘導能を有することが報告されている [Monica, F. G., et. al, "Histologic evaluation of the osteoinductive property of autogeneous demineralized dentin matrix on surgical bone defects in rabbit skulls using human amniotic membrane for guided bone regeneration," Int. J. Maxillofac Implants, 16, 563-571(2001)]。従って、本発明において、骨の粉碎粉の代わりに、歯の粉碎粉を人工骨及び人工歯根用生体材料に含浸させてもよい。

以下本発明の骨粉含浸多孔質構造体及び骨粉含浸表面粗造構造体並びにこれらの製造方法を詳細に説明する。

[1] 組成

(A) 構造体の母材

多孔質構造体及び表面粗造構造体のいずれも生体適合性材料からなる。生体適合性材料はセラミックス、高分子材料及び金属のいずれでも良い。

- セラミックスとしては、ヒドロキシアパタイト及び三リン酸カルシウム等リン酸カルシウム系セラミックス、アルミナ、ジルコニア、動物の焼成骨等が挙げられるが、これらに限定されない。

高分子材料としては、キチンやキトサン、コラーゲンやゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸等を主成分とする生分解性高分子材料の他に、メチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレートを主成分とする重合体等も使用可能であるが、これらに限定されない。

- 金属としては、チタン、チタン合金等が挙げられるが、これらに限定されない。

(B) 骨粉

- 多孔質構造体及び表面粗造構造体に含浸させる骨粉は、骨又は歯から作製することができる。従って、用語「骨粉」は骨の粉碎粉に限らず、歯の粉碎粉も含む。

(1) 骨

- 骨としては、ヒトの骨以外にも、ウシ等の哺乳類はもとより魚等も含め脊椎動物全般の広範囲な動物の骨も利用することができる。採取した骨に対して抗原性の減弱化処理を施すのが好ましい。中でも、ヒトの骨が好ましく、自己由来の骨が特に好ましい。ヒトの骨は米国等より商業的に入手可能である。

骨の採取部位としては、例えば腸骨、顎骨、脛骨及び大腿骨があるが、特にこれらの部位に限定されない。

- 通常行われている自家骨移植の場合、活性の高い骨髄を含む海綿骨又は海綿骨を含む骨が好ましく、皮質骨は細胞成分が少ないため移植に適さない。しかしながら、本発明では海綿骨に限らず、皮質骨を用いても良い。

粉碎用の骨は生の状態に限らず、それを化学処理したもの、例えば脱灰骨等も含む。脱灰骨は酸処理した骨である。自家骨以外の骨を用いる場合、脱灰処理をすると、抗原性が減弱化すること、骨基質中の分化増殖因子が活性化すること等の理由から、移植したときに良い結果を生むと考えられる。具体的には、

0.5~0.6 モル程度の濃度の塩酸を用い、温度 4℃の条件で脱灰する。脱灰時間は骨片の大きさ及び量により異なるが、直径 0.5 mm の骨粉 1 kg を完全に脱灰するには、良く攪拌しながら 10 L の塩酸を一回交換し、合計 20 L 用いた場合に 2 日位である。脱灰後、大量の生理的食塩水で洗浄し、又は大量の水道水で pH が
5 中性になるまで洗浄し、最後に蒸留水で洗浄することにより中和する。さらにアセトンで水を置換すると同時に脱脂し、乾燥させるのが好ましい。従って、用語「骨粉」は、生の状態の骨粉に限らず、化学処理した骨粉（例えば脱灰骨粉等）も含む。

生の骨粉及び化学処理した骨粉のいずれも、保管にはフリーザを用いるのが
10 好ましい。また骨粉の滅菌処理にエチレンオキサイドガスを用いても良い。

(2) 歯

歯の場合、象牙質を有する動物の歯であればいずれでも良い。

(3) 骨粉の作製

メス、トレパンバー等を用いて生体の骨から骨片を摘出する。歯は顎からヘーベル、鉗子等で抜歯する。粉碎には乳鉢、粉碎機等を用いる。乳鉢及び粉碎機の容器としては、骨や歯の無機質成分であるハイドロキシアパタイトより硬い材質のものをを用いる。粉碎に先立ちペンチ等で細片化しておくのが好ましい。粉碎機を用いる場合には、容器を低温にするとともに、骨や歯の細片を凍結させた後に粉碎を行うと効率が良い。

20 骨粉は多孔質構造体のマクロな連通孔に容易に含浸させられるサイズであり、それら骨粉の一部は多孔質構造体の微細な連通孔や陥凹部又は表面粗造構造体の微細な陥凹部に入り込めるサイズでなければならない。また僅かな骨から多量の骨粉を作製するためには、骨粉のサイズは微細でなければならない。従って、骨粉の平均径は 50 μ m 以下、好ましくはサブミクロンサイズを含む 20 μ m
25 以下であるのが好ましい。なお、骨粉の平均径は、顕微鏡写真を画像処理して、自動的に各骨粉の粒径を計測し、骨粉の個数で割ることにより求めることができるが、この方法に限定されない。また下記の顆粒等の平均径も同様の方法により求めることができる。

少量の骨又は歯を上記平均粒径になるまで粉碎することにより、微細な連通

孔及び陥凹部内に広範囲にかつ高密度に分散する骨粉を得ることができる。また化学処理した脱灰骨を粉砕する場合、大きな骨を脱灰した後に微粉化するのが好ましい。

[2] 多孔質構造体の構造

- 5 本発明に使用する多孔質構造体は、全体的に多孔質な構造体に限らず、表面層のみ多孔質な構造体をも含む。いずれの場合も、多孔質構造体の気孔率は、用途に応じて適宜選択できる。例えば高気孔率の用途には 60～95%の気孔率とするものが好ましく、高強度の用途には 40～60%の気孔率とするのが好ましい。

(A) 全体的に多孔質な構造体

- 10 全体的に多孔質な構造体は、骨再生を目的とした人工骨用で、(1) 内部全体に骨形成を促す比較的大きなブロック状の多孔質構造体と、(2) 骨欠損部や骨陥凹部に補填して、補填域全体に骨形成を促す比較的小さな顆粒状の多孔質構造体とを含む。

(1) ブロック状の多孔質構造体

- 15 ブロック状の多孔質構造体としては、(a) 外面全体にわたって開口する平均孔径 100～1000 μm 、好ましくは 100～500 μm のマクロな連通孔を 1000 μm ×1000 μm の面積当たり 1 つ以上の密度で有するとともに、マクロな連通孔に開口する平均孔径 0.005～50 μm の微細な連通孔を 50 μm ×50 μm の面積当たり 1 個以上の密度で有する多孔質構造体と、(b) 外面全体にわたって開口する平均孔径
20 100～1000 μm 、好ましくは 100～500 μm のマクロな連通孔を 1000 μm ×1000 μm の面積当たり 1 つ以上の密度で有するとともに、マクロな連通孔に開口する平均径 0.005～50 μm 及び平均深さ 0.005～50 μm の微細な陥凹部を 50 μm ×50 μm の面積当たり 1 つ以上の密度で有する多孔質構造体がある。

- マクロな連通孔は、多孔質構造体全体にわたって外面に開口しているとともに
25 に、相互に連通した複数の気孔からなる。多孔質構造体は独立した気孔を有していても良いが、独立気孔は微細骨粉の含浸に寄与しないので、その割合はできるだけ少ない方がよい。セラミックス又は金属の多孔質焼結体や発泡ポリマーの場合、製造方法上の特徴から、ほとんどの気孔は連通していると言える。マクロな連通孔に開口する微細な連通孔は、マクロな連通孔間の生体適合性材

料部分に存在する複数の微細気孔が相互に連通し、少なくとも一端がマクロな連通孔に開口したものである。またマクロな連通孔に開口する微細な陥凹部は、マクロな連通孔間の生体適合性材料部分に存在し、一端がマクロな連通孔に開口し、比較的浅い（ $50\mu\text{m}$ 以下の深さ）ものである。

- 5 マクロな連通孔の孔径が $100\mu\text{m}$ 未満では多孔質構造体深部への血管の侵入が遅れ、骨粉を含浸させても多孔質構造体内での良好な骨形成が得られない。多孔質構造体の肉厚が 5mm 以上の場合、マクロな連通孔の孔径は $100\mu\text{m}$ より大きい方が好ましい。

- 10 一方、マクロな連通孔の孔径が $1000\mu\text{m}$ 超の場合、多孔質構造体内での実質的な骨の形成量が少なくなる。というのは、多孔質構造体内での骨形成は主としてマクロな連通孔の表面に沿って起こり、マクロな連通孔の中央部では骨髄が形成されるからである。その上、マクロな連通孔の孔径が $1000\mu\text{m}$ 超であると、周囲の軟組織の骨形成阻止因子の影響が多孔質構造体内にまで及ぶおそれもある。従って、マクロな連通孔の孔径の上限は $1000\mu\text{m}$ である。多孔質構造体
15 の肉厚が 10mm 以下の場合には、マクロな連通孔の孔径を $500\mu\text{m}$ 以下とするのが望ましい。

- 20 マクロな連通孔に開口する微細な連通孔又は陥凹部の大きさは $50\mu\text{m}$ 以下であるのが望ましい。これは、微細な連通孔又は陥凹部に微細な骨粉が含浸するとともに、骨粉が破骨細胞やマクロファージの攻撃にさらされても部分的に残留することが肝要であるからである。しかし、微細な連通孔又は陥凹部の大きさが $0.005\mu\text{m}$ 未満では、微細連通孔又は微細陥凹部に骨の最小の有形物である骨結晶の含浸が不可能であるばかりか、細胞突起も入れず、骨芽細胞の分化が不可能である。

- 25 なお、「マクロな連通孔に開口する微細な連通孔又は陥凹部」とは、微細な連通孔又は陥凹部がマクロな連通孔にのみ開口することを意味するのではなく、微細な連通孔又は陥凹部の一部は多孔質構造体の外面に開口しても良いと理解すべきである。実際、多孔質構造体の市販品には、外面に開口する微細な連通孔又は陥凹部もある。マクロな連通孔の総表面積の方が多孔質構造体外面の表面積より圧倒的に大きいために、便宜上上記のような表現にただけである。

リン酸カルシウム系セラミックスからなる多孔質構造体の場合、多孔質構造体内での骨形成量を多くすることに重点を置き、多孔質構造体自体の強度をそれほど必要としない用途には、高気孔率のものが良く、具体的には 60～95%の気孔率を有するものが好ましい。一方、多孔質構造体の強度が必要な場合には、

5 気孔率は 40～60%が好ましい。

(2) 顆粒状の多孔質構造体

顆粒状多孔質構造体の場合、補填域内で顆粒内や顆粒間で良好な骨形成が起こるのが望ましい。顆粒状多孔質骨構造体（補填材）としては、(a) 全体的に平均孔径 $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ の微細な連通孔を有し、微細連通孔が多孔質構造体の外面

10 に $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口している構造のものが好ましいが、(b) マクロな連通孔を有する多孔質構造体を粉砕したものでも良い。

(a) 微細連通孔を有する顆粒状多孔質骨構造体

この顆粒の平均径は 1 mm 以下が好ましい。というのは、骨形成が主として顆粒の表面で起こり、顆粒内部での骨形成がそれほど期待されないこと、また

15 補填された顆粒間の間隙及び補填域全体に骨形成を行うことを考慮すると、1 mm 超の顆粒は間隙が広くなりすぎ、骨形成量が少なくなるとともに骨が形成されない顆粒部分が多くなるからである。一方、顆粒の平均径が $100 \mu\text{m}$ 未満であると、顆粒の間隙が狭くなりすぎ、栄養を供給する血管の侵入及び形成が遅れるおそれがある。従って、顆粒の平均径は $100 \mu\text{m} \sim 1 \text{mm}$ であるのが好ましい。

20

(b) マクロな連通孔を有する多孔質構造体を粉砕して得られた顆粒

この顆粒にはマクロな連通孔と微細な連通孔があるので、1 mm 超の顆粒内でも骨が形成される。そのため、この顆粒の平均径は上記(a) の顆粒ほど限定的ではない。例えば、1 mm 超の顆粒と 1 mm 以下の顆粒との混合物を骨欠損部や

25 骨陥凹部に補填することにより、補填域全体に良好な骨形成が得られる。従って、上記マクロな連通孔を有する多孔質構造体を粉砕して得られた顆粒の平均径は $100 \mu\text{m}$ 以上数 mm まで可能である。

(B) 表面層のみ多孔質な構造体

表面層のみ多孔質な構造体（単に「表面多孔質構造体」とも言う。）には、(1)

多孔質な表面層の平均厚さが $100\mu\text{m}$ 未満のものと、(2) 平均厚さが $100\mu\text{m}$ 以上のものとがある。いずれの多孔質構造体も、骨内に埋入する人工骨頭等の人工骨や人工歯根として用いることができる。

- 5 多孔質な表面層が構造体全体を完全に覆っている場合には、表面多孔質構造体の母材（表面層に覆われた部分）は生体適合性材料でなくても良いが、表面層と母材との一体性及び製造の容易性を考慮すると、ともに同じ生体適合性材料からなるのが好ましい。この場合、いずれの表面多孔質構造体も、緻密な生体適合性材料からなる母材と、その表面を一体的に覆う多孔質層とからなることになる。

10 (1) 多孔質表面層の平均厚さが $100\mu\text{m}$ 未満の構造体

- 多孔質表面層の平均厚さが $100\mu\text{m}$ 未満の多孔質構造体は全体的に、平均孔径が $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な連通孔を $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の表面積当たり 1 つ以上の密度で有するのが好ましい。この多孔質表面層に微細骨粉を含浸させた表面多孔質構造体を人工骨又は人工歯根として骨内に埋入すると、人工歯根及び人工骨の表面で骨芽細胞の分化及び出現が自発的に起こり、周囲の骨と早く確実に結合する。骨内に埋入される人工歯根及び人工骨の周囲は基本的に骨形成環境であるので、人工歯根及び人工骨の周囲に骨増殖因子の高濃度な環境を人為的に作り出す必要は特にない。
- 15

(2) 多孔質表面層の平均厚さが $100\mu\text{m}$ 以上の構造体

- 20 この表面多孔質構造体は、平均厚さが $100\mu\text{m}$ 以上の多孔質表面層全体に、外面に開口する平均孔径 $100\sim 1000\mu\text{m}$ 、好ましくは $100\sim 500\mu\text{m}$ のマクロな連通孔を有するとともに、マクロな連通孔に開口する平均孔径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な連通孔を有するのが好ましい。マクロな連通孔は表面多孔質構造体の外面に $1000\mu\text{m}\times 1000\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口するのが好ましく、
- 25 また微細な連通孔はマクロな連通孔の表面に $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 個以上の密度で開口するのが好ましい。また微細な連通孔の代わりに、マクロな連通孔に開口する平均径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な陥凹部を $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有しても良い。

厚い多孔質表面層に微細骨粉を含浸させた後でこの表面多孔質構造体を人工

骨又は人工歯根として骨内に埋入すると、多孔質表面層の内部及び表面に強い骨が自発的に形成され、その骨と周囲の骨が結合することによって、骨内での強固な植立が得られる。

[3] 表面粗造構造体の構造

- 5 本発明の表面粗造構造体は、骨内に埋入する人工骨頭等の人工骨や人工歯根として用いるもので、緻密な母材の表面を粗面化したものである。表面粗造構造体の粗面は、平均径 $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ の微細な陥凹部が $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で形成されたものであるのが好ましい。表面の陥凹部に微細骨粉を含浸させた表面粗造構造体を人工歯根又は人工骨として骨内に埋入すると、人工歯根及び人工骨の表面で自発的な骨芽細胞の分化及び出現が起こる。

[4] 製造方法

(A) 多孔質構造体の製造方法

(1) 多孔質構造体の製造

- 15 多孔質構造体自体は公知であり、例えばハイドロキシアパタイトの多孔質ブロックは「APACERAM」(登録商標)として市販されている。従って、多孔質構造体の製造方法は詳細に説明する必要はないが、簡単に言うと、生体適合性材料がセラミックス又は金属の場合、多孔質焼結体の製造方法をそのまま利用できる。また生体適合性材料が高分子材料の場合、発泡剤を添加して成形することにより製造することができる。

(2) 微細骨粉の含浸

多孔質構造体に微細骨粉を含浸させるには骨粉の浮遊液を使用するのが好適である。以下この方法を説明する。

(a) 骨粉浮遊液の調製

- 25 粉砕機又は乳鉢で微細に粉砕した骨粉又は脱灰骨粉(以下単に「骨粉」という)に生理食塩水又は移植対象者の血漿もしくは血清を加えた後、攪拌機及び超音波を用いて分散させる。この際、骨形成に関わる特定の増殖・分化因子、抗ウィルス性薬剤、抗菌剤、抗生物質、免疫抑制剤等を添加しても良い。

生理的食塩水を使用する場合、骨粉含浸多孔質構造体の使用時に移植対象者

の全血、血漿又は血清を骨粉含浸多孔質構造体の微細な連通孔や陥凹部に浸透させ、生理的食塩水を移植対象者の全血、血漿又は血清で置換するのが好ましい。この方法は、不特定多数の症例に対し前もって骨粉含浸多孔質構造体を製造し保管しておく場合に、好適である。

5 (b) 骨粉浮遊液の含浸

骨粉浮遊液を多孔質構造体に含浸させるには、浸漬時にバイブレータ、減圧装置、攪拌機、超音波等を用いるのが好ましい。まず多孔質構造体が入った容器にバイブレータを当て、骨粉浮遊液を少しずつ滴下する。肉厚 5 mm 以上の多孔質構造体には予め貫通孔を設けておくのが良い。また肉厚 10 mm 以上の多孔質構造体には非貫通の穴を開け、穴に注射針又は管を取り付け、骨粉浮遊液の滴下後に注射器等の減圧手段により骨粉浮遊液を多孔質構造体内に吸引するのが好ましい。

次いでオイルレス真空ポンプ等の減圧機により、多孔質構造体から残留気泡を除去し、大気圧に戻すことにより骨粉浮遊液の含浸を促進する。この際、攪拌機を併用することにより、骨粉の凝集及び沈殿を防ぐ。さらに容器を超音波槽に浸し、多孔質構造体に含浸した骨粉を分散させ、微細な骨粉が多孔質構造体の微細な連通孔又は陥凹部内に進入するのを促進する。

15 (c) 骨粉含浸多孔質構造体の保管

骨粉含浸多孔質構造体は、含浸後直ちに移植又は埋入するのが好ましいが、数日以内であれば通常の冷蔵庫で保管可能である。それを超える期間の保管には -80°C 以下のフリーザを使用するのが好ましく、数ヶ月程度の保管が可能である。

(B) 表面粗造構造体の製造方法

(1) 表面粗造構造体の製造

25 生体適合性材料が金属の場合、王水処理や陽極酸化処理、またこれらとグリットブラスト処理等の併用により、表面に平均径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な陥凹部を形成することができる。また生体適合性材料がリン酸カルシウム系セラミックスの場合、グリットブラスト処理及び／又は酸処理により陥凹部を形成することができる。しかしながら、表面粗造構造体の

製造方法はこれらの方法に限定されない。

(2) 微細骨粉の含浸

- 表面粗造構造体の陥凹部に微細骨粉を含浸させるには、多孔質構造体の場合と同様に骨粉浮遊液含浸法を用いるのが好ましい。従って、多孔質構造体について「(2) 微細骨粉の含浸」の欄でした説明は、そのまま表面粗造構造体への微細骨粉の含浸にも当てはまる。

本発明を以下の実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はそれらに限定されるものでない。

10 実施例 1

- 歯科用電気エンジンに取り付けたトレパンバーを用いて、成犬の脛骨から骨片を採取し、これを無菌の環境下で生理的食塩水中でアルミナ製乳鉢を用いて粉砕した。得られたの微細骨粉（大部分の粒径が $50\mu\text{m}$ 以下でサブミクロンのものが圧倒的に多く、従って平均径 $50\mu\text{m}$ 以下）を含有する生理的食塩水を攪拌した後、14 cc の微細骨粉入り生理的食塩水を 15 cc のコニカルチューブに入れ、遠心分離機で 3000 回転に達するまで回転させた。3000 回転に達した時点でブレーキをかけ、生理的食塩水を除去した。沈殿した微細骨粉に、その体積が 10～30 倍（緻密骨の体積に換算すると約 80 倍～240 倍）になるまで同一成犬の血漿を加え、骨粉浮遊液を調製した。
- 骨粉浮遊液を、大部分が $100\sim 500\mu\text{m}$ の範囲内の平均孔径を有するマクロな連通孔及び平均孔径 $50\mu\text{m}$ 以下の微細連通孔を有する約 $6\text{mm}\times 6\text{mm}\times 6\text{mm}$ のハイドロキシアパタイト製多孔質構造体（気孔率：約 85%）の入った容器に、バイブレータで容器に振動を与えながら滴下した。多孔質構造体に貫通孔は設けてなかった。次いで、100 W 及び 28 kHz の超音波攪拌機を使用し、 10°C 以下の温度で 10 分間含浸操作を行った。微細骨粉の含浸後、血漿 1 cc 当たりヒト由来のトロンビンを 1 単位加え、凝血させた。

得られた骨粉含浸多孔質構造体を同一犬の背部皮下の脂肪組織内に移植した。移植から 2 週、4 週、6 週及び 8 週経過後に、骨粉含浸多孔質構造体を周囲の脂肪組織とともに摘出し、骨粉含浸多孔質構造体内の骨組織の形成状況を観察し

た。その結果、移植後 2 週では骨粉含浸多孔質構造体内の広範な領域に血液成分が残存し、周辺部にも骨形成は認められなかった。しかし、4 週経過時には、骨粉含浸多孔質構造体のマクロな連通孔内に進入したほとんどの骨粉はすでに吸収により消失しており、マクロな連通孔の表面を基盤として骨形成が認められた (図 1)。さらに 8 週経過時には、骨粉含浸多孔質構造体内の全域で骨が形成されており、マクロな連通孔の中央部には洞様毛細血管及び造血を伴う骨髄が形成され、多孔質構造体が正常な骨組織で満たされた状態となっていた。また多孔質構造体の周囲には移植床である通常の脂肪組織が見られた (図 2)。

10 実施例 2

緻密質ハイドロキシアパタイト焼結体からなる人工歯根「APACERAM」[登録商標、ペンタックス (株) 製] の表面に、粒径が $50\mu\text{m}$ のアルミナビーズを用いて 2 気圧でブラスト処理を行い、平均径約 $10\mu\text{m}$ 及び平均深さ約 $5\mu\text{m}$ の陥凹部を全面に形成した (図 3)。さらに pH 約 2.5 の塩酸テトラサイクリン水溶液中で 100 W 及び 28 kHz の超音波を照射して、5 分間エッチング処理を行うことにより、ハイドロキシアパタイト焼結体を構成する粒径が約 $0.5\mu\text{m}$ の一次粒子間に陥凹部を生じさせた (図 4)。このようにして、平均径及び平均深さが異なる二種類の陥凹部を有するいわゆる「二相性の粗造表面」を有する多孔質構造体を得た。

20 表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根の粗面に対して、実施例 1 と同じ方法により微細骨粉の含浸を行った。微細骨粉の含浸後、成犬の坐骨に人工歯根を埋入した。4 週後人工歯根を含む坐骨を摘出し、人工歯根の表面における骨形成の状態を観察した。

その結果、骨粉含浸表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根のほぼ全面に骨が形成され (図 5)、その骨はハイドロキシアパタイトの粗面に直接結合していた (図 6)。骨粉含浸表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根における骨形成状態は、骨粉未含浸のハイドロキシアパタイト人工歯根以上であった。

実施例 3

チタン人工歯根として、スウェーデンのノーベル・バイオケア社製のチタン人工歯根「TiUnite」を準備した。このチタン人工歯根は表面に厚さ $10 \sim 1 \mu\text{m}$ の陽極酸化層 (TiO_2 多孔質層) を有し、多孔質層の平均孔径は $10 \mu\text{m}$ 以下 (孔径ピークは $1 \sim 2 \mu\text{m}$) であり、平均表面粗さは $1.2 \mu\text{m}$ である。

- 5 表面多孔質チタン人工歯根の多孔質表面層に対して、実施例 1 と同じ方法により微細骨粉の含浸を行った。微細骨粉の含浸後、成犬の坐骨に人工歯根を埋入した。4 週間後人工歯根を含む坐骨を摘出し、人工歯根の表面における骨形成の状態を観察した。

- 10 その結果、骨粉含浸表面多孔質チタン人工歯根の酸化チタン層に広範囲に骨が形成されており (図 7)、かつ光学顕微鏡レベルでは酸化チタン層の粗面と骨との間に未石灰化層はほとんど認められなかった (図 8)。骨粉含浸表面多孔質チタン人工歯根における骨形成状態 (骨接着率) は、骨粉未含浸の表面多孔質チタン人工歯根の骨接着率 (5 割程度) より十分に良好であった。

15 産業上の利用可能性

- 本発明の骨粉含浸多孔質構造体及び表面粗造構造体は、微細な連通孔及び／又は陥凹部、あるいはマクロな連通孔と微細な連通孔及び／又は陥凹部に少量の微細骨粉が進入した構造を有し、微細骨粉は潜在的骨形成能を最大限発揮し得る環境にある。そのため、本発明の骨粉含浸多孔質構造体は短期間に多量の
- 20 骨再生を行うことができる。侵襲を伴う自家骨を用いる場合でも、採取する自家骨の何十倍以上もの骨を再生できるので、侵襲のデメリットを十分に補う骨再生効果が得られる。

- 本発明の骨粉含浸多孔質構造体を用いると、骨再生を生体内の骨の内部又は表面で局所的に進行させられるだけでなく、皮下の脂肪組織等でも進行させら
- 25 れるため、安全であるとともに適用範囲が非常に広い。このような特徴を有する本発明の骨粉含浸多孔質構造体は、骨再生のための人工骨として用いるのに好適である。

また本発明の骨粉含浸表面粗造構造体及び骨粉を含浸させた表面層のみ多孔質な構造体は、自発的骨形成能をその表面に有することから、周囲骨との骨結

合能が優れた人工骨頭等の人工骨や人工歯根として用いることができる。

請求の範囲

1. 生体適合性材料からなる多孔質母材に微細骨粉を含浸させたことを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
- 5 2. 請求項 1 に記載の骨粉含浸多孔質構造体において、平均孔径 $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ の微細な連通孔を全体に有し、前記微細な連通孔は前記多孔質構造体の外面に $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口していることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
- 10 3. 請求項 1 に記載の骨粉含浸多孔質構造体において、平均孔径 $100 \sim 1000 \mu\text{m}$ のマクロな連通孔を全体に有し、マクロな連通孔は多孔質構造体の外面に $1000 \mu\text{m} \times 1000 \mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口するとともに、マクロな連通孔に開口する平均孔径 $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ の微細な連通孔をマクロな連通孔内壁の $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有することを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
- 15 4. 請求項 1 に記載の骨粉含浸多孔質構造体において、平均孔径 $100 \sim 1000 \mu\text{m}$ のマクロな連通孔を全体に有し、マクロな連通孔は多孔質構造体の外面に $1000 \mu\text{m} \times 1000 \mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口するとともに、マクロな連通孔に開口する平均径 $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ の微細な陥凹部をマクロな連通孔内壁の $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度
- 20 で有することを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
5. 請求項 1～4 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体において、前記生体適合性材料がセラミックス、金属及び高分子材料からなる群から選択された少なくとも 1 種であることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
- 25 6. 請求項 5 に記載の骨粉含浸多孔質構造体において、前記セラミックスがリン酸カルシウム系セラミックスであることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
7. 請求項 1～6 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体において、前記微細骨粉が生骨を粉砕して得たものであることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
8. 請求項 1～6 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体において、前記微細

骨粉が脱灰骨粉であることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。

9. 請求項 1～8 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体において、前記微細骨粉の平均径が $50\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。

10. 請求項 1～9 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体において、構造体
5 全体が多孔質であることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。

11. 請求項 1～9 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体において、構造体の表面層のみ多孔質であることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。

12. 請求項 1～11 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体を製造する方法であって、前記微細骨粉を作製する工程と、前記多孔質構造体に前記微細骨粉を
10 含浸させる工程とを含むことを特徴とする方法。

13. 請求項 12 に記載の骨粉含浸多孔質構造体の製造方法において、前記微細骨粉を浮遊液の状態で前記多孔質構造体に含浸させることを特徴とする方法。

14. 請求項 10 に記載の骨粉含浸多孔質構造体であることを特徴とする人工骨。

15. 請求項 11 に記載の骨粉含浸多孔質構造体からなることを特徴とする人工
15 骨。

16. 請求項 11 に記載の骨粉含浸多孔質構造体からなることを特徴とする人工歯根。

17. 生体適合性材料からなる構造体母材の粗面に微細骨粉を含浸させたことを特徴とする骨粉含浸表面粗造構造体。

20 18. 請求項 17 に記載の骨粉含浸表面粗造構造体において、前記表面粗造構造体がその外面全体にわたって開口する平均径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な陥凹部を $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有することを特徴とする骨粉含浸表面粗造構造体。

25 19. 請求項 17 又は 18 に記載の骨粉含浸表面粗造構造体において、前記生体適合性材料がセラミックス、金属及び高分子材料からなる群から選択された少なくとも 1 種であることを特徴とする骨粉含浸表面粗造構造体。

20. 請求項 17～19 のいずれかに記載の骨粉含浸表面粗造構造体において、前記微細骨粉が生骨を粉砕して得たものであることを特徴とする骨粉含浸表面粗造構造体。

21. 請求項 17～19 のいずれかに記載の骨粉含浸表面粗造構造体において、前記微細骨粉が脱灰骨粉であることを特徴とする骨粉含浸表面粗造構造体。
22. 請求項 17～21 のいずれかに記載の骨粉含浸表面粗造構造体において、前記微細骨粉の平均径が $50\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする骨粉含浸表面粗造構造体。
- 5 23. 請求項 17～22 のいずれかに記載の骨粉含浸表面粗造構造体を製造する方法であって、前記微細骨粉を作製する工程と、前記表面粗造構造体に前記微細骨粉を含浸させる工程とを含むことを特徴とする方法。
24. 請求項 23 に記載の骨粉含浸表面粗造構造体の製造方法において、前記微細骨粉を浮遊液の状態で前記表面粗造構造体の粗面に含浸させることを特徴とする方法。
- 10 25. 請求項 17～22 のいずれかに記載の骨粉含浸表面粗造構造体からなることを特徴とする人工骨。
26. 請求項 17～22 のいずれかに記載の骨粉含浸表面粗造構造体からなることを特徴とする人工歯根。
- 15

図1

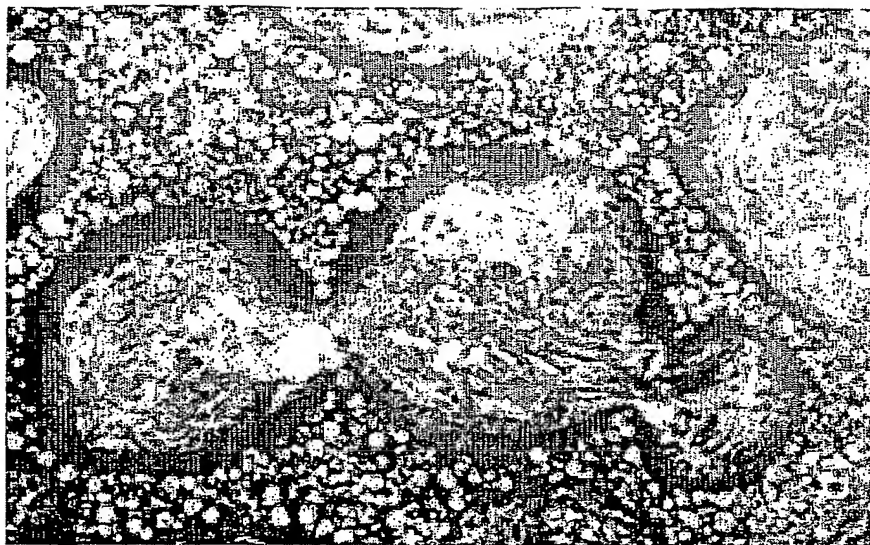


図2

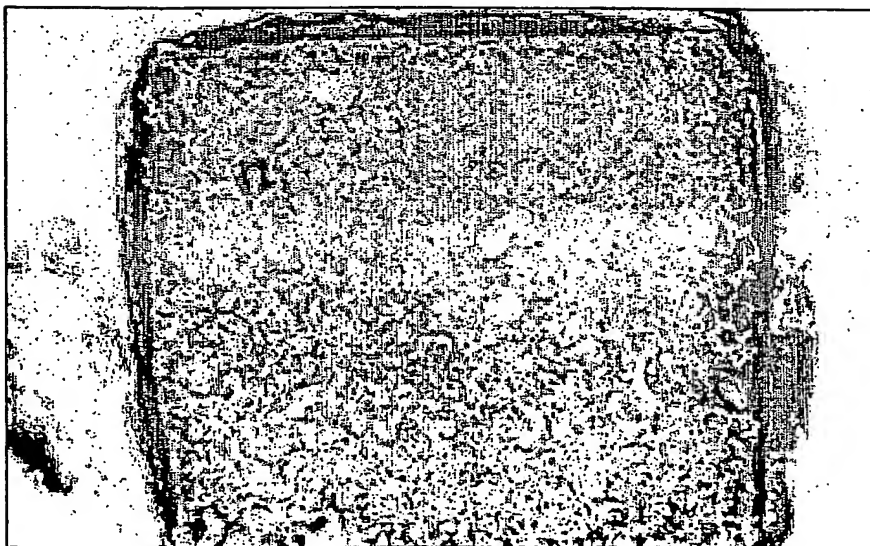


図3

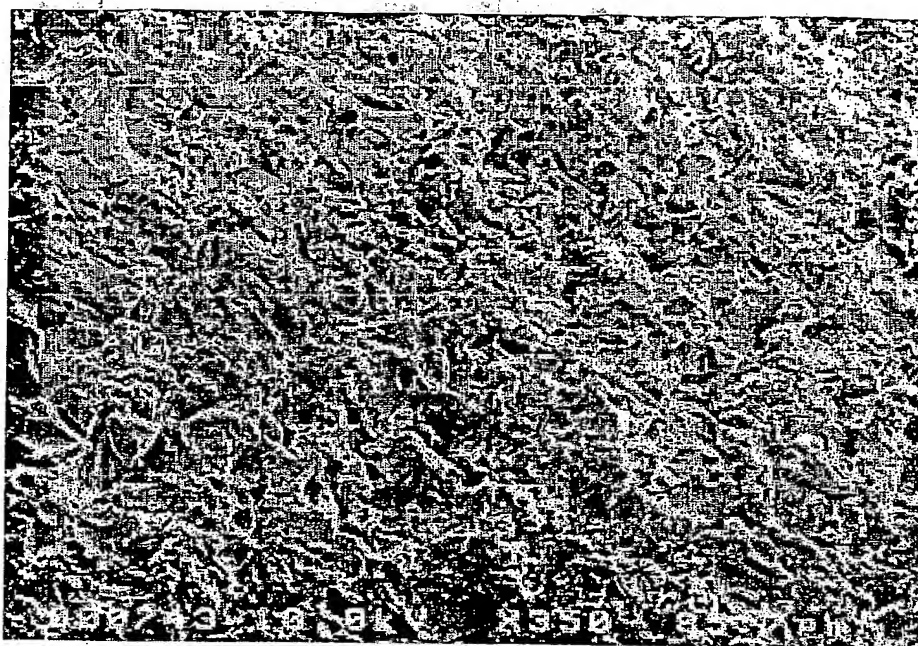


図4

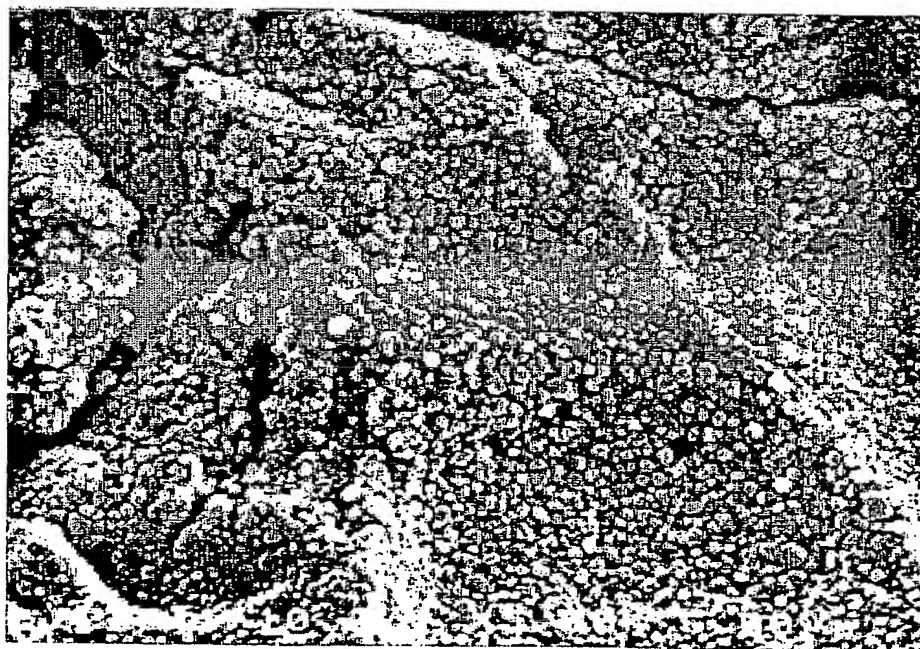


図5

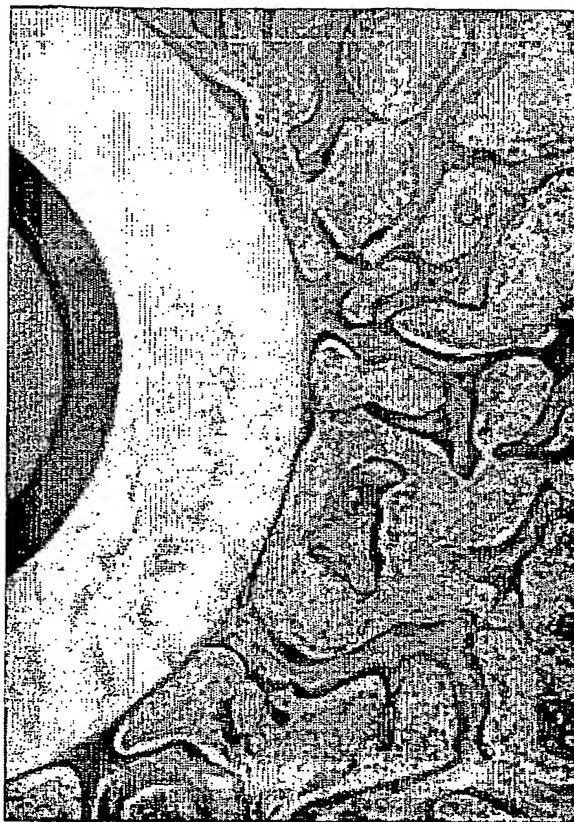


図6



図7

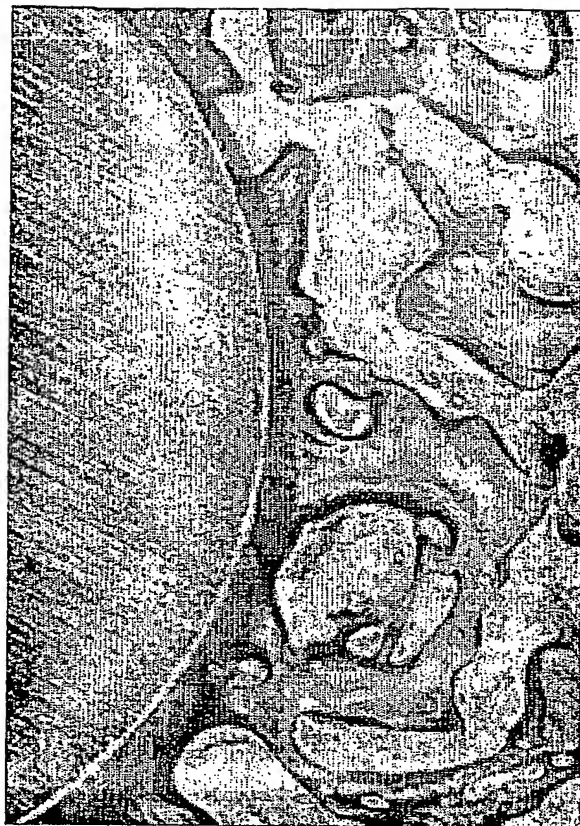


図8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/10826

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61L27/40, 27/42, 27/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61L27/40, 27/42, 27/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN), JSTplus/JMEDplus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|---|
| X Y | EP 474174 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 11 March, 1992 (11.03.92), Claim 1; page 3, line 56 to page 4, line 14 & CA 2050744 A & US 5183570 A & JP 05-085939 A | 1, 5-16 2-4, 17-26 |
| X Y | JP 04-240454 A (Nippon Electric Glass Co., Ltd.), 27 August, 1992 (27.08.92), Claim 1; Par. Nos. [0013] to [0014] (Family: none) | 1, 5-16 2-4, 17-26 |
| X Y | EL DEEB, M. et al., Osteogenesis in composite grafts of allogenic demineralized bone powder and porous hydroxylapatite, JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY, 1989, Vol.47, No.1, p.50-6 | 1, 5-11, 14-16 2-4, 12, 13, 17-26 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | | | |
|--------------------------------------|---|--------------------------|---|
| * "A" "E" "L" "O" "P" | Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier document but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" "X" "Y" "&" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family |
|--------------------------------------|---|--------------------------|---|

Date of the actual completion of the international search
28 November, 2003 (28.11.03)

Date of mailing of the international search report
09 December, 2003 (09.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10826

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | JP 03-191963 A (Mitsubishi Kogyo Sement Kabushiki Kaisha), 21 August, 1991 (21.08.91), Claim 1 (Family: none) | 2 |
| Y | JP 2001-137328 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 22 May, 2001 (22.05.01), Claim 4 (Family: none) | 3 |
| Y | JP WO 95/13102 A1 (IMPLANT INNOVATIONS, INC.), 18 May, 1995 (18.05.95), Claim 27; page 1, lines 8 to 11 & AU 9510473 A & NO 9601882 A & EP 728022 A1 & BR 9407992 A & US 5607480 A & JP 09-506273 A | 4, 17-26 |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L27/40, 27/42, 27/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L27/40, 27/42, 27/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報 | 1926-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2003年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2003年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2003年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN)
JSTPlus/JMEDPlus (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|-----------------------|
| X Y | EP 474174 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1992. 03. 11 Claim1、第3頁第56行-第4頁第14行等参照 & CA 2050744 A & US 5183570 A & JP 05-085939 A | 1, 5-16 2-4, 17-26 |
| X Y | JP 04-240454 A (日本電気硝子株式会社) 1992. 08. 27 請求項1、【0013】～【0014】段落等参照 (ファミリーなし) | 1, 5-16 2-4, 17-26 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 11. 03

国際調査報告の発送日

12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|---|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X Y | EL DEEB, M. et al, Osteogenesis in composite grafts of allogenic demineralized bone powder and porous hydroxylapatite, JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY, 1989, Vol. 47, No. 1, p. 50-6 | 1, 5-11, 14-16 2-4, 12, 13, 17-26 |
| Y | JP 03-191963 A (三菱鉱業セメント株式会社) 1991. 08. 21 請求項1等参照 (ファミリーなし) | 2 |
| Y | JP 2001-137328 A (オリンパス光学工業株式会社) 2001. 05. 22 請求項4等参照 (ファミリーなし) | 3 |
| Y | WO 95/13102 A1 (IMPLANT INNOVATIONS, INC.) 1995. 05. 18 Claim27、第1頁第8-11行等参照 & AU 9510473 A & NO 9601882 A & EP 728022 A1 & BR 9407992 A & US 5607480 A & JP 09-506273 A | 4, 17-26 |